177

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Quelques Réactions Leucocytaires

CONSÉCUTIVES

AUX

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

PAR

MAURICE CAILLARD

Né le 9 Mars 1893, à Millançay (Loir-et-Cher)

Président : M. CH. ACHARD, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1921

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN	M. ROGER
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générale	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RÉNON
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, LEJARS, HARTMANN, GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchement	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LÉRI	ROUVIÈRE
CAMUS	GUILLAIN	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ (A)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (HENRI)	MULON	VILLARET
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMARET	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE TOURS

MM. LES DOCTEURS :

MEUNIER, PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

BARNSBY, PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE
(*in memoriam*)

BOSC, MÉDECIN-CHEF DE L'HOSPICE GÉNÉRAL

LAPEYRE, PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE

MERCIER, PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

THIERRY, PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

TIXIER, MÉDECIN DE L'HOPITAL

WOLFF, DIRECTEUR DE L'ECOLE DE MÉDECINE

AUBERT, CHIRURGIEN DES HOPITAUX DE MARSEILLE

PERRIN, CHEF DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ DE LYON

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. GRENET

MÉDECIN DE L'HOPITAL BROCA

Introduction

Les modifications de l'équilibre leucocytaire, sous l'influence de l'introduction dans l'organisme de substances étrangères, ont fait l'objet de nombreux travaux.

C'est d'abord la leucocytose globale qui a été considérée. Différents observateurs ont noté des variations en plus ou en moins du nombre des globules blancs, à la suite de l'injection sous-cutanée, ou même de l'ingestion des substances les plus diverses, comme le camphre, le chlorate de potasse, la phénacétine, les alcaloïdes, la peptone, l'urée, etc.

Puis, la notion de la leucocytose globale s'est complétée d'une donnée nouvelle : les variations de la proportion relative des diverses formes de globules blancs, les modifications de la formule leucocytaire.

Wilkinson a constaté que l'injection sous-cutanée d'un grand nombre de produits (*iodure de potassium, pilocarpine, atropine, digitaline, acide phénique, térébenthine, camphre, antipyrine, salicylate de soude, quinine*) détermine, après une courte phase de leucopénie, une hyperleucocytose polynucléaire.

Chez le lapin, Stassano et Billon ont obtenu, à la

suite d'injection de tallianine, une hyperleucocytose polynucléaire passagère, et, avec une émulsion de lécithine dans du sérum artificiel, une augmentation immédiate du nombre des globules blancs portant d'abord sur les polynucléaires, puis sur les mononucléaires.

De nombreux auteurs ont observé que la *peptone* en injection intra-veineuse provoque une leucopénie notable, puis, après 24 heures, une hyperleucocytose marquée avec polynucléose.

Ch. Richet, injectant du *sérum musculaire*, trouve une poussée leucocytaire, qui est plus marquée et dure encore après deux mois avec de la *peptone*, bien moins intense et durable avec une solution isotonique de *chlorure de sodium*.

Le *sérum d'anguille*, chez le lapin, a donné à Lœper et Clerc : à doses mortelles, hypoleucocytose avec fonte des poly ; à faibles doses, hyperleucocytose polynucléaire (sans stade initial de leucopénie).

La *toxine diphtérique*, par voie sous-cutanée, au lapin, détermine une élévation du nombre des globules blancs (Courmont).

Le *vaccin antityphique* T A B chauffé provoque une réaction caractérisée par une hyperleucocytose avec polynucléose puis mononucléose (Hallion et Méry).

La simple injection de *sérum antitoxique* (antidiphtérique, antitétanique) donne une augmentation du nombre des éléments blancs portant sur les polynucléaires.

Le *nucléinate de soude*, introduit par voie sous-cutanée chez l'homme, provoque les réactions suivantes : une hyperleucocytose très marquée durant 6 jours, après un stade initial de leucopénie de 4 heures environ. La formule est caractérisée par une polynucléose s'établissant dès la 1re phase et atteignant son maximum en même temps que la leucocytose globale. Les injections répétées augmentent plutôt le taux des polynucléaires que le chiffre global des leucocytes (Lépine).

Le *cinnamate de soude*, en intraveineuse aux animaux, produit une hyperleucocytose polynucléaire, sans leucopénie initiale (Richter et Schaw).

L'extrait de gui, introduit dans la circulation, donne une leucopénie immédiate, suivie peu après d'une leucocytose notable, moins marquée à des injections successives ; il y a une mononucléose persistante (Martin-Sans)

Avec la *quinine*, la *cocaïne*, on constate, chez le lapin, une hypoleucocytose marquée, trente minutes après l'injection (Maurel). Avec la *pilocarpine*, une augmentation du nombre des éléments blancs portant sur toutes les variétés (Sabrazès) ; *l'atropine*, hyperleucocytose du sang carotidien chez le chien, constatable dix minutes après l'injection (Doyon et Billet). Avec l'*adrénaline* : (1/10 de mgr. chez le lapin) Lœper et Crouzon ont noté une hyperleucocytose très marquée, apparaissant au bout de 24 heures, et s'accompagnant : d'abord de polynucléose, puis, rapide-

ment, de mononucléose avec légère éosinophilie terminale.

M. Labbé et Lortat-Jacob ont étudié la réaction provoquée par l'injection sous-cutanée au cobaye de $\frac{1}{2}$ cc d'huile de vaseline *iodée* à 1/70. Ils ont constaté que cette réaction « est caractérisée essentiellement par une hyperleucocytose avec mononucléose. La mononucléose n'est traversée que par une phase légère de polynucléose. L'équilibre leucocytaire est lent à se rétablir, et, pendant un certain temps, il persiste une légère mononucléose ». Au cours d'injections répétées, la réaction se produit de la même façon après chaque injection.

Grenet et Drouin, vérifiant les faits signalés par A. Frouin chez le lapin et le cobaye, ont constaté que les *sels de terres rares* (sulfates de samarium, néodyme et praséodyme) en injection intraveineuse, déterminent chez l'homme et les animaux une leucocytose mononucléaire progressive, intense et durable ; cette hyperleucocytose est constatable 30 minutes après l'injection ; elle s'accentue par la répétition des injections et ne décroît ensuite que lentement.

Pour Achard et Lœper, « la formule semble différer non pas suivant la nature du poison, mais bien plutôt suivant le caractère aigu ou chronique de l'intoxication ». Dans les cas aigus, il y aurait plus généralement de l'hyperleucocytose avec polynucléose, et dans les cas chroniques, de l'hypoleucocytose avec mononucléose.

Les corps amenés artificiellement à l'état colloïdal ont été très étudiés dans leur action sur le sang.

Les travaux de A. Robin et Weill, ceux de Achard et Weill, ont montré que *l'argent colloïdal* provoque, immédiatement après l'injection, « une leucopénie puis une leucocytose polynucléaire qui dure environ 5 jours et que remplace une mononucléose secondaire avec éosinophilie ».

Ribadeau-Dumas et Debré obtiennent des réactions identiques, chez le lapin, avec l'*électrargol* et le *collargol*. Avec des *sels d'argent* en solution, ils observent également de la polynucléose (constatable 1 heure après l'injection) mais sans leucopénie initiale. A concentration égale, les modifications du sang sont plus marquées avec le colloïde qu'avec les sels et les réactions ne sont nullement proportionnelles au degré de concentration de la solution employée.

Etudiant l'action des métaux colloïdaux sur la formule sanguine, Le Fèvre de Arric conclut que la leucopénie est imputable à la diminution des formes mononucléées et que l'accroissement rapide des polynucléaires détermine ensuite l'hyperleucocytose.

Carrade et Joltrain observent, chez l'homme, avec le *fer*, l'*arsenic*, le *palladium* amenés à l'état colloïdal, la même réaction qu'avec le collargol.

Le *mercure colloïdal*, l'*huile grise*, le *biiodure de mercure provoquent*, chez le lapin, de l'hyperleucocytose polynucléaire (Stodel). Mais les leucocytoses provoquées par le colloïde semblent moins fortes,

numériquement, que celles produites par l'huile grise et le biiodure ; les formules leucocytaires sont semblables à de très faibles différences près.

Le sélénium colloïdal à grains très fins (obtenu par le procédé Lancien) injecté dans la circulation du lapin, détermine une poussée leucocytaire, amorcée déjà 1 heure après l'injection, et qui augmente d'une façon lente et progressive. La formule leucocytaire n'est pas sensiblement modifiée. (Achard et Ramond).

Plus récemment, les travaux de Widal et ses élèves ont établi qu'il convient de faire une distinction entre les phénomènes toxiques proprement dits et les phénomènes colloïdoclasiques ou de choc, le choc hémoclasique, qui comporte une leucopénie avec inversion de la formule, s'observant surtout après l'injection des colloïdes et en particulier des albumines.

Classant les faits et essayant d'en dégager quelques lois générales, F. Bezançon et M. Labbé concluent :

« D'une façon générale, l'introduction dans l'organisme, surtout par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, de toute substance étrangère provoque une réaction leucocytaire.

« Les réactions provoquées sont, dans leur ensemble, comparables ; la formule leucocytaire passe, en général, par quatre phases successives : d'hypoleu-

cocytose, d'hyperleucocytose avec polynucléose, de mononucléose et d'éosinophilie.

« Cependant, il n'est pas possible de ramener à un seul type les réactions leucocytaires provoquées par les divers agents toxiques. La réaction n'est pas identique dans tous les cas et certaines substances paraissent avoir pour rôle de produire surtout une polynucléose tandis que d'autres donnent plutôt une mononucléose ou une éosinophilie. Il y *a, au moins à l'état rudimentaire, une sorte de spécificité des agents toxiques et médicamenteux* ».

Il semble pourtant qu'il y ait actuellement une tendance à nier cette spécificité. Quelques auteurs considèrent ces modifications leucocytaires comme la conséquence d'une action générale ne constituant nullement une propriété spéciale à certains corps. Il s'agirait de phénomènes de diaphylaxie banale, de réactions de défense se produisant toutes les fois qu'on introduit dans l'organisme des corps étrangers et traduisant l'effort de cet organisme pour se débarrasser des éléments hétérogènes.

Des nombreux travaux qui ont déjà été consacrés à ce sujet, la plupart sont fragmentaires et n'envisagent que l'action de certaines substances prises isolément. Il nous a paru intéressant de faire des expériences comparatives, d'étudier en série divers corps, en nous bornant à observer les modifications que leur introduction dans l'organisme par voie endoveineuse apporte à la leucocytose et à la formule leu-

cocytaire, et, faisant abstraction de toute idée théorique, de rechercher dans quelle mesure l'équilibre leucocytaire est influencé par l'état physique et la nature chimique du produit injecté.

Les résultats que nous avons obtenus, et dont l'exposé fait l'objet de cette thèse, bien que peu nombreux encore, permettent déjà, semble-t-il, de préciser certains points ; nous avons constaté, en particulier, que quelles que soient les réactions immédiates, variables avec l'état physique, une substance donnée détermine, en définitive, des modifications leucocytaires assez durables et dont la forme varie avec la nature chimique du produit injecté.

Avant de commencer cet exposé, nous voulons exprimer notre reconnaissance à notre Maître, M. le Dr Grenet qui nous a donné l'idée de ces expériences et nous a dirigé dans nos recherches. Nous remercions aussi son collaborateur, le Dr Drouin qui nous a aidé de ses conseils techniques. Les travaux que MM. Grenet et Drouin ont consacré à la chimiothérapie de la tuberculose ont montré que les sels de terres rares de la série du cérium déterminent chez l'homme et les animaux une leucocytose mononucléaire progressive, intense et durable. Il est à penser que la mononucléose ainsi provoquée a une part importante dans les propriétés sclérosantes et cicatrisantes que ces auteurs ont reconnues aux sels de terres rares ; et il est difficile d'admettre que cette réaction sanguine constitue un phénomène de dia-

phylaxie banale puisque, dans nos expériences, nous n'avons trouvé que l'iode dont l'action, comme agent de mononucléose, soit comparable à celle des terres rares.

Technique

Choix des substances. — Nos recherches n'ont encore porté que sur un nombre très limité de substances, et, dans leur choix, nous avons été guidés par les considérations suivantes : parmi les corps que leur constitution chimique, leurs propriétés pharmacodynamiques ou thérapeutiques, ou que des travaux antérieurs nous faisaient supposer doués d'une action particulière sur le sang, n'ont été retenus que ceux réalisant les deux conditions : 1° corps chimiquement définis et à *formule simple* permettant de mieux établir la part revenant à chacun des composants dans l'action globale ; 2° corps solubles dans l'eau.

C'est ainsi que nous avons été amenés à choisir les iodures, les sels de terres rares, le chlorure de sodium, etc.

L'eau distillée stérilisée ayant dans tous les cas servi de véhicule pour les injections intraveineuses, la réaction produite par son introduction dans les veines, a tout d'abord été étudiée.

L'action propre de l'iode a été établie par la comparaison des résultats obtenus, avec l'iodure de potassium, l'iodure de sodium, l'iodure de didyme.

De même, pour le didyme, nous avons injecté du chlorure, du sulfate, de l'iodure.

L'action du chlorure de sodium a été rapprochée de celle d'un sel voisin le chlorure de potassium.

Pour quelques substances types, comme l'iodure de potasssium et le chlorure de sodium, nous avons injecté des solutions aqueuses à différents taux, hypotoniques, hypertoniques, isotoniques au sérum sanguin, dans le but de rechercher quelle influence exercent la concentration moléculaire et la dose sur la forme de la réaction et sur son intensité.

Enfin, il nous a paru intéressant de mettre en parallèle les leucocytoses déterminées par un corps injecté à l'état de sel dissous, de solution vraie, homogène, et à l'état de pseudo-solution, de solution colloïdale ; cela a été fait pour l'argent, le didyme et l'iode.

Animal d'expérience. Prises de sang. Injections. — Nous avons expérimenté sur le lapin, animal présentant les mêmes formes leucocytaires que l'homme et chez lequel les injections intraveineuses sont facilement pratiquables. Mais, il faut signaler un inconvénient résultant de la grande variabilité de la leucocytose globale chez les petits animaux, à l'état physiologique et sous les influences les plus diverses ; il y a là une cause d'erreur sur laquelle nous reviendrons.

Pour l'étude de chaque substance, nous avons procédé de la façon suivante :

1° Immédiatement avant l'injection, numération des globules blancs et établissement de la formule leucocytaire par prise de sang au niveau d'une veinule de l'oreille.

Cet examen préalable est rendu indispensable par le fait que le nombre respectif des différentes formes de leucocytes est variable, dans d'assez larges limites, avec chaque lapin, et que, par suite, il est impossible de tabler sur des moyennes dites normales ;

2° Introduction très lente de la solution dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin neuf, n'ayant antérieurement reçu aucune injection ;

3° Examens de sang pratiqués 1 heure, 6 heures, 24 heures après l'injection, puis, quotidiennement jusqu'au retour à l'état normal.

Pour l'étude des réactions tardives, après une série de 10 ou 12 injections quotidiennes, des examens de sang ont été effectués à quelques jours d'intervalle dans les semaines suivantes.

Numérations. Formules leucocytaires. — Le nombre de globules blancs par mmc a été établi à l'aide de l'hématimètre de Malassez après dilution au 1/50e dans le mélangeur de Potain, le liquide de dilution étant constitué par une solution aqueuse d'acide acétique à 1 % et de bleu de méthylène.

Dans tous les cas, nous avons compté les leucocytes contenus dans les 100 rectangles que comporte la division de l'hématimètre de Malassez, soit dans un

volume de 1mmc. Cette opération est nécessaire pour ne pas muliplier les erreurs possibles.

Les chiffres obtenus paraissent un peu trop élevés, mais ils sont comparables entre eux ayant tous été établis avec la même instrumentation.

Les étalements de sang sec pour l'établissement des formules leucocytaires ont été colorés par un séjour de 30 minutes dans une solution aqueuse de colorant de Giemsa au 1/10e après fixation de 3 minutes par du colorant de Leischmann pur.

Nous avons distingué 5 formes de leucocytes : polynucléaires neutrophiles, grands et moyens mononucléaires, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, et enfin, formes de transition représentées par des globules blancs, généralement volumineux, à noyau incisé mais dont le protoplasma ne présente pas de granulations chromatophiles.

Au cours de l'étalement de la goutte de sang, les éléments blancs se répartissent d'une façon très inégale sur la lame : ils se marginent et sont bien plus nombreux sur les bords et à l'extrémité terminale de la préparation qu'en son milieu. Cette margination est surtout marquée pour les polynucléaires, plus volumineux, qui se groupent facilement en amas pour peu que l'étalement soit trop épais. Tenant compte de ce fait, dans l'établissement du pourcentage des diverses variétés nous avons compté 600 leucocytes par préparation, dont : 200 sur chaque bord, 100 à l'extrémité et 100 à l'intérieur.

Une numération patiente portant sur différentes zones de la lame et comprenant un grand nombre d'éléments, est, en effet, nécessaire, si l'on veut arriver à une bonne formule : nous avons eu la curiosité de compter, sur une même lame, d'une part 300, d'autre part 1.500 leucocytes ; dans le 1er cas nous avons trouvé 55 p. 100 de polynucléaires, dans le 2e cas, 50 p. 100 ; la différence est donc sensible.

Causes d'erreurs. — Elles sont nombreuses. Certaines sont imputables aux imperfections de la technique, nous voulons dire d'une bonne technique, rigoureuse et bien réglée. Nous avons mentionné l'inégale répartition des poly et des mono au cours de l'étalement ; mais encore, le volume de la goutte de sang qui sourd à la ponction du vaisseau, le temps qui s'écoule entre sa formation et le moment où elle est recueillie soit sur la lame, soit dans le mélangeur, influent sur la margination des globules, de sorte que la richesse en éléments de la goutte recueillie ne correspond pas exactement à celle du sang circulant ; de plus, dans le mélangeur comme dans la cellule de l'hématimètre, on a une dilution de globules qui n'est pas homogène, la densité des éléments n'est pas la même dans toutes les parties et l'erreur qui en résulte est multipliée par le taux de la dilution.

Il faut s'efforcer de réduire au minimum ces causes d'erreurs. Mais il en est, qu'avec une technique même absolument irréprochable, on ne pourrait éviter. Elles tiennent à la complexité des phénomènes

biologiques qui ne permet pas les précisions de mesure auxquelles se prêtent les phénomènes physico-chimiques. Nous avons déjà signalé la grande variabilité de la leucocytose, chez le lapin, à l'état normal comme dans les divers états physiologiques : la digestion, la vaso-dilatation ou la vaso-constriction, la tension sanguine, l'émotivité de l'animal, son alimentation, l'inflammation plus ou moins grande consécutive aux piqûres, etc., sont des facteurs susceptibles de faire varier dans d'assez larges limites les chiffres leucocytaires.

Courmont et Nicolas ont observé des différences notables sur le même lapin, en pratiquant, au même moment, des prises de sang à deux endroits différents.

Entre quelles limites peuvent varier les erreurs d'observation ? C'est un point qu'il est difficile de préciser, mais elles n'ont pas un coefficient tel qu'elles vicient irrémédiablement les résultats ; si on a soin d'employer une bonne technique, de se placer, autant que possible, dans les mêmes conditions d'expérimentation, de faire des examens répétés, proches les uns des autres, on peut prétendre à une approximation suffisante pour une interprétation non erronée des faits.

Sans doute, il faut être prudent dans cette interprétation ; il ne faut pas trop s'attacher, peut-être, aux différences de détails. Il faut considérer la réaction dans son ensemble, dans sa forme ; *le sens de la*

variation et sa constance, ont une importance supérieure à sa grandeur. Par exemple, quand après l'injection d'une solution de chlorure de sodium nous observons toujours une augmentation du nombre des leucocytes avec un pourcentage plus élevé de polynucléaires, nous avons le droit de conclure que le chlorure de sodium provoque une leucocytose polynucléaire.

Dans l'interprétation des résultats, les courbes représentatives des variations leucocytaires nous paraissent intéressantes à étudier, surtout parce qu'elles donnent l'image de la forme générale des réactions.

Exposé des Faits

Dans cet exposé, nous ne relatons que quelques substances, celles pour lesquelles nous avons fait une étude détaillée (concentrations différentes, état de solution vraie et état colloïdal, sels différents d'une même base, etc.) et qui nous ont paru le plus caractéristique, nous bornant, pour les autres, à signaler dans l'interprétation des faits quelle forme de leucocytose a été observée à la suite de leur introduction dans l'organisme (polynucléose plus ou moins intense dans la majorité des cas).

Nous avons voulu, ici, mettre en parallèle deux types de substances, les unes déterminant une réaction polynucléaire (qui semble être celle le plus généralement observée), les autres une réaction mononucléaire.

Dans quelques cas, nous avons établi la courbe des variations leucocytaires après l'injection. L'examen de ces courbes montre, d'une façon plus saisissante que l'étude des tableaux, la forme générale des réactions.

EAU DISTILLÉE

Réactions observées, chez le lapin, après une injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 j.	7 j.
Leucocytes par mm³	11800	11500	11400	11100	13300	10250	
Polynucléaires neutrophiles %	56	56	59	53	55	55	54
Mononucléaires grands et moyens	28	30	29	37	30	30	32
Lymphocytes	13	12	10	9	11	10	11
Polynucléaires éosinophiles	1	0	1	1	2	3	1
Formes de transition	2	2	1	0	2	2	2

Après une série de 10 injections de 2 cc, quotidiennes

	7 j. après 10e inject.	15 j. après 10e inject.
Leucocytes	9500	
Polynucléaires neutrophiles %	57.5	53
Mononucléaires grands et moyens	42.5	47
Lymphocytes		
Polynucléaires éosinophiles		
Formes de transition		

CHLORURE DE SODIUM. — Solution isotonique (9 ‰)

Injection intraveineuse de 2.cc

	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 j.	7 j.
Leucocytes par mm³	15300	16600	16200	17650	23000	19500	
Polynucléaires neutrophiles %	58	58	65	67	69	60	53
Mononucléaires grands et moyens	30	27	35	33	19	22	47
Lymphocytes	10	12			6	8	
Polynucléaires éosinophiles	0	1			3	3	
Formes de transition	2	2			3	7	

Après une série de 12 injections de 2 cc quotidiennes

	7 j. après 12 inject.	20 j. après 12 inject
Leucocytes	16000	
Polynucléaires neutrophiles	68	53
Mononucléaires	20	47
Lymphocytes	7	
Eosinophiles	3	
Formes de transition	2	

CHLORURE DE SODIUM. — Solution à 50 ‰

Réactions observées après 1 injection intra-veineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS				
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours
Leucocytes par mm³	12500	14100	15000	11850	12500	12000
Polynucléaires neutrophiles %	56	61	67	59	51	47
Mononucléaires grands et moyens	31	29	25	28	32	41
Lymphocytes	10	9	8	10	13	8
Polynucléaires éosinophiles	1	0	0	1	1	2
Formes de transition	2	1	0	2	3	2

Au cours et après une série de 12 injections de 2 cc, quotidiennes

	24 h. après 8e inj.	24 h. après 9 inj (1)	1 h. après 10e inj.	24 h. après 10e inj. (2)	1 h. après 11e inj.	2 jours après 11e inj. (3)	1 h. après 12e inj.	9 jours après 12 inj	23 jours après 12e inj.
Leucocytes	12000	18000	11500	15000	12800	13300	12600	18500	12000
Polynucléaires neutrophiles %	61		59			60	65	60	50
Mononucléaires grands et moyens	30		30			30	21	28	32
Lymphocytes	8		6			8	8	6	14
Eosinophiles	1		3			2	4	4	2
Formes de transition	0		2			0	2	2	2

(1) immédiatement avant 10e injection
(2) — — 11e —
(3) — — 12e —

CHLOURE DE POTASSIUM. — Solution à 10 ‰

Injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS				
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours
Leucocytes par mm³	10200	11500	12650	14900	14000	12000
Polynucléaires neutrophiles %	51	53	60	63	62	50
Mononucléaires grands et moyens	31	47	40	20	38	50
Lymphocytes	16			11		
Polynucléaires éosinophiles	1			3		
Formes de transition	1			3		

Après une série de 10 injections, quotidiennes, de 2 cc

	7 j. après 10e inject.	20 j. après 10e inject.
Leucocytes	13000	11500
Polynucléaires neutrophiles	61	48
Mononucléaires grands et moyens	39	52
Lymphocytes		
Eosinophiles		
Formes de transition		

IODURE DE SODIUM — Solution à 10 ‰

Injection intraveineuse de 2 cc

	avant l'injection (1)	APRÈS 1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours
Leucocytes par mm³	6950	6850	8750	9150	8000	7100
Polynucléaires neutrophiles %	66	60		45	48	52
Mononucléaires grands et moyens	30	28		55	52	31
Lymphocytes		10				10
Polynucléaires éosinophiles	4	2				3
Formes de transition	0	0				4

(1) Lapin présentant de la polynucléose et un certain degré d'éosinophilie. Mort après la 5e injection. L'autopsie a révélé de la coccidiose hépatique.

IODURE DE POTASSIUM. — Solution à 10 ‰

Réactions observées après une injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS 1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours
Leucocytes par mm3	10250	11500	12500	14500	10500	11000
Polynucléaires neutrophiles %	54	49	44	45	43	49
Mononucléaires grands et moyens	35	40	40	43	37	33
Lymphocytes	8	7	12	10	13	12
Polynucléaires éosinophiles	0	0	1	1	3	3
Formes de transition	3	4	3	1	4	3

Au cours et après une série de 12 injections de 2 cc, quotidiennes

	24 h. après 8e injec.	1 h. après 10e inj.	9 jours après 12e inj.	23 jours après 12e inj.
Leucocytes	16500	15600	14250	12600
Polynucléaires neutrophiles	38	40	38	46
Mononucléaires grands et moyens	48	40	48	36
Lymphocytes	10	13	10	12
Eosinophiles	1	3	3	4
Formes de transition	3	4	1	2

IODURE DE POTASSIUM. — Solution à 25 ‰ (isotonique)

Injection intraveineuse de 2 cc

	avant l'injection	APRÈS				
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours
Leucocytes par mm³	11900	13300	14950	14000	12000	11300
Polynucléaires neutrophiles %	56	61	51	46	55.5	52
Mononucléaires grands et moyens	30	30	35	38	44.5	30
Lymphocytes	11	8	10	12		15
Polynucléaires éosinophiles	0	0	1	0		3
Formes de transition	3	1	3	4		0

Après une série de 10 injections, quotidiennes, de 2 cc

	7 jours après	20 jours après
Leucocytes		
Polynucléaires neutrophiles	35	50
Mononucléaires		
Lymphocytes	65	50
Polynucléaires éosinophiles		
Formes de transition		

IODURE DE POTASSIUM — Solution à 50 ‰

Injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS				
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours
Leucocytes par mm3	8700	12650	12000	10300	13100	8500
Polynucléaires neutrophiles %	54	55	49	46	51	51
Mononucléaires grands et moyens	46	45	51	54	30	49
Lymphocytes					12	
Polynucléaires éosinophiles					3	
Formes de transition					4	

IODURE DE DIDYME. — Solution à 10 ‰

Réactions observées après une injection intraveineuse de 2 cc

	avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm³	9800	9600	10350	11700	13550	10550	
Polynucléaires neutrophiles %	55	53	51	47	46	50	56
Mononucléaires grands et moyens	37	29	34	40	40	36	44
Lymphocytes	10	14	14	12	11	12	
Polynucléaires éosinophiles	0	0	1	1	1	2	
Formes de transition	0	4	0	0	2	0	

Après une série de 10 injections de 2 cc, quotidiennes

	7 j. après 10e inject.	20 j. après 10e inject.
Leucocytes	10000	
Polynucléaires neutrophiles %	45.5	48
Mononucléaires	54.5	52
Lymphocytes		
Eosinophiles		
Formes de transition		

CHLORURE DE DIDYME. — Solution à 10 %

Réactions observées après une injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm3	13000	14000	15000	19800	19000	17000	8000
Polynucléaires neutrophiles %	51	45	40	40	43	49	55
Mononucléaires grands et moyens	42	34	45	46	41	33	30
Lymphocytes	7	18	12	14	15	16	10
Eosinophiles	0	1	1	0	0	1	2
Formes de transition	0	2	2	0	1	1	3

Après la 2e injection

	Avant la 2e inj.	APRÈS			20 jours après une série de 10 injections quotiennes
		1 h.	4 h.	3 jours	
Leucocytes	8000	10500	13000	13000	8000
Polynucléaires neutrophiles %	55	44	45	48	47
Mononucléaires grands et moyens	30	38	40	42	38
Lymphocytes	10	16	12	9	11
Eosinophiles	2	2	3	0	4
Formes de transition	3	0	0	1	0

DIDYME COLLOÏDAL (1)

Réactions observées après une injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS 15 min.	1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm³	12500	14000	10500	8000	12850	18000	15000	10000
Polynucléaires neutrophiles %	52	53	55	60	46	45	51	53
Mononucléaires grands et moyens	33	40	30	28	39	39	29	33
Lymphocytes	13	7	13	12	12	12	16	10
Eosinophiles	0	0	0	0	0	1	2	3
Formes de transition	2	0	2	0	3	3	2	1

Après la 2e injection

	Avant la 2e inject.	APRÈS 15 min.	1 h.	6 h.	24 h.	3 jours	20 j. après une série de 5 inj. quotidiennes
Leucocytes	10000	8500	8500	6000	11500	11300	9500
Polynucléaires neutrophiles	53	57	60	62	50	49	50
Mononucléaires grands et moyens	33	30	25	28	30	36	35
Lymphocytes	10	8	11	6	18	11	12
Eosinophiles	3	4	3	2	0	2	0
Formes de transition	1	1	0	2	2	2	3

(1) Obtenu par voie chimique (précipitation lente, examen à l'ultra-microscope avant l'injection.)

COMPLEXE COLLOIDAL - IODE-GLYCOGÈNE (1)

Réactions provoquées par une injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	1 jour	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm3	12250	6650	17800	16400	16600	14000	11500
Polynucléaires neutrophiles	60	58	79	55	50	60	57
Mononucléaires grands et moyens	29	42	13	30	32	36	41
Lymphocytes	10			12	16		
Eosinophiles	0		0	0	1	2	2
Formes de transition	1		8	3	1	2	0

Après 10 injections de 2 cc, quotidiennes

	7 jours après	14 jours après
Polynucléaires	47	56
Mononucléaires	53	44

(1) Complexe colloïdal. Iode-Glycogène clin.

GLYCOGÈNE. — Solution [1] à 5 %

Injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm³	8950	7000	6500	9500	10000	8000	9000
Polynucléaires neutrophiles	50	56	79	61	59	46	52
Mononucléaires grands et moyens	30	38	14	36	38	54	28
Lymphocytes	18						16
Eosinophiles	0	0	0	0	2		3
Formes de transition	2	6	7	3	1		1

Après une série de 10 injections de 2 cc, quotidiennes

	7 jours après	14 jours après
Polynucléaires	66	60
Mononucléaires	34	40

(1) Solution Clin répondant à la formule :

Glycogène 5 gr.
Chlorure de Na 0 gr. 80
Eau distillée Q.s.p. 100 cc

ARGENT COLLOÏDAL (1)

Injection intraveineuse de 2 cc

	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm³	14650	11250	11250	17400	15000	13000	15000
Polynucléaires neutrophiles	48	50	68	72	62	46	52
Mononucléaires grands et moyens	30	46	20	24	20	54	48
Lymphocytes	20		8		12		
Polynucléaires éosinophiles	0	1	0	1	2		
Formes de transition	2	3	4	3	4		

Après une série de 10 injections, quotidiennes

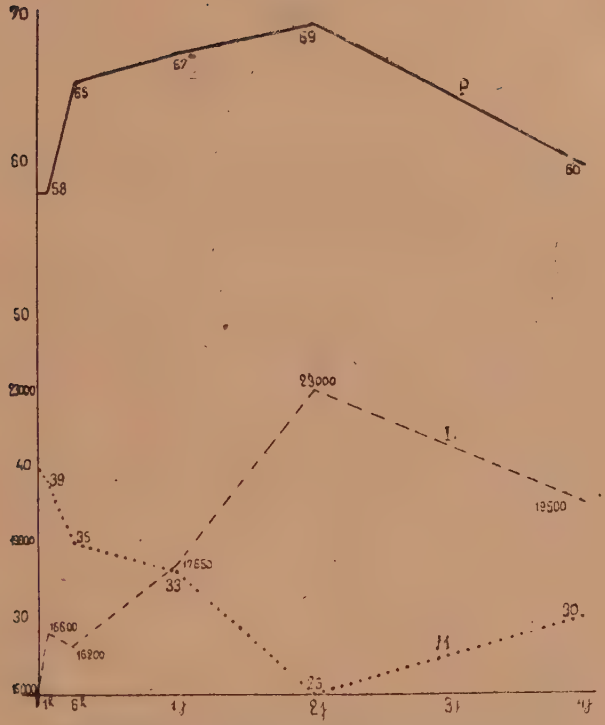
	7 jours après	14 jours après
Polynucléaires	54	45
Mononucléaires	46	55

(1) Electrargol isotonisé, non stabilisé, prépa-é par les Laboratoires Clin

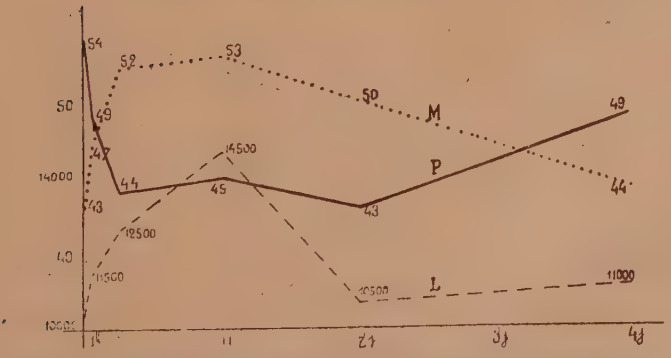
AZOTATE D'ARGENT Solution à 1 °/00

Injection de 2 cc

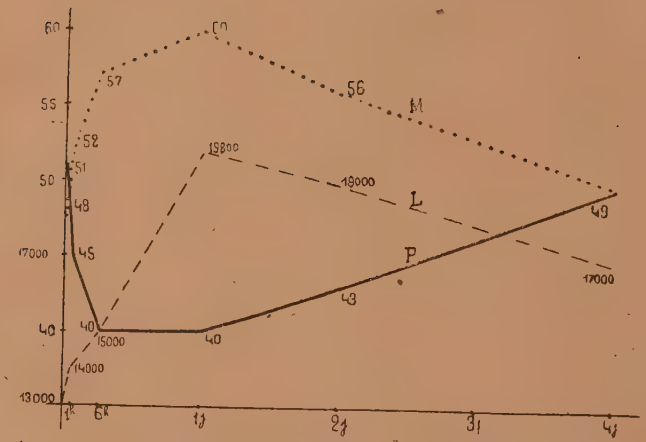
	Avant l'injection	APRÈS					
		1 h.	6 h.	24 h.	2 jours	4 jours	7 jours
Leucocytes par mm3	10500	12500	16000	13000		9500	
Polynucléaires	48	46	54	56	56	50	45
Mononucléaires	52	54	46	44	44	50	55



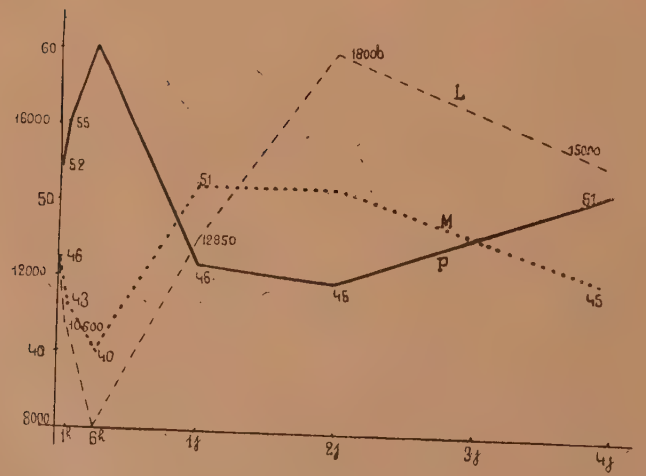
Chlorure de Sodium (Solution à 9 p. 1000)



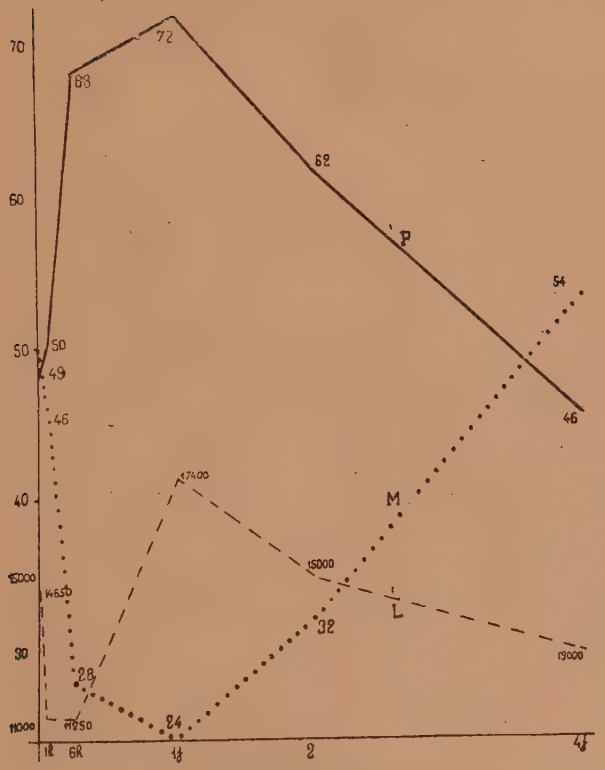
Iodure de Potassium (Solution à 10 p. 1000). Polynucléose ——
Injection de 2cc Mononucléose ....
Leucocytose globéale - - - - -



Chlorure de Didyme (Solution à 10 p. 1000)



Didyme Colloïdal



Electrargol non stabilisé

Examen et Interprétation des Faits

L'étude des tableaux permet plusieurs remarques :

D'abord, nous pouvons constater que le mode réactionnel n'est pas le même dans tous les cas : sur ce point, l'examen des courbes est suggestif et nous pouvons opposer, par exemple, les courbes obtenues avec le chlorure de sodium d'une part, et l'iodure de potassium d'autre part. Il y a là deux évolutions bien différentes de la formule leucocytaire qui se caractérise, dans le premier cas par une élévation du taux des polynucléaires et dans le 2e cas, au contraire, par une mononucléose manifeste.

On peut établir la même opposition entre les courbes de l'argent colloïdal et du didyme colloïdal.

Ces simples constatations permettent déjà, semble-t-il, de conclure que la nature du corps injecté intervient dans le mode réactionnel de l'organisme.

Nous pouvons aussi noter l'analogie des modifications leucocytaires provoquées par les substances de chacun des groupes suivants :

— Les solutions de chlorure de sodium à 9 p. 1000, de chlorure de sodium à 50 p. 1000, de chlorure de de potassium à 10 p. 1000 (Polynucléose) ;

— L'iodure de potassium isotonique (25 p. 1000), l'iodure de potassium à 10 p. 1000 et à 50 p. 1000 et l'iodure de sodium à 10 p. 1000 (mononucléose).

— Le chlorure de didyme et l'iodure de didyme (mononucléose).

— Le didyme colloïdal et le complexe colloïdal iode-glycogène qui déterminent une mononucléose persistante après une phase très passagère de polynucléose (alors qu'une solution de glycogène détermine une polynucléose durable).

Il en résulte que :

a) la concentration de la solution et la dose de substance injectée ne paraissent pas exercer une influence essentielle sur la réaction observée.

b) les métaux alcalins, sodium et potassium, qui, sous la forme de chlorure, manifestent leur action propre par de la polynucléose, jouent un rôle indifférent dans l'action des iodures caractérisée par de la mononucléose.

c) il en est de même pour le glycogène et le complexe iode-glycogène.

Si maintenant nous étudions les modifications leucocytaires dans leurs détails et non plus seulement dans leur forme d'ensemble, il est possible de mettre en évidence les faits suivants :

1° L'eau distillée n'apporte pas de perturbations importantes, quantitatives ou qualitatives, dans la leucocytose. Les changements constatés à la suite de l'injection d'une substance en solution aqueuse sont

donc bien attribuables à la présence de la substance dissoute.

2° Les solutions vraies, homogènes, de concentration moyenne ne s'éloignant pas trop de la concentration moléculaire du sérum sanguin, provoquent d'emblée de l'hyperleucocytose, sans stade initial de leucopénie. Au contraire, par des injections répétées d'une solution très hypertonique (50 p. 1000) de chlorure de sodium, nous avons obtenu une légère hypoleucocytose initiale comme avec les solutions colloïdales.

3° Le type de la leucocytose varie avec la nature chimique du produit injecté :

Le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le nitrate d'argent déterminent une leucocytose polynucléaire qui s'établit d'emblée et qui se maintient pendant plusieurs jours après une seule injection. Nous avons constaté que cette polynucléose s'accentue, dans une mesure d'ailleurs variable, si l'on fait une série d'injections quotidiennes, et que le retour à la normale ne se fait ensuite que lentement ;

Les iodures, quel que soit le métal (sodium, potassium, didyme), *les sels de didyme*, quel que soit le métalloïde (chlorure, sulfate) provoquent une mononucléose qui s'accroît par des injections répétées et qui est encore appréciable quinze jours après la 12e injection.

Dans ces deux ordres de faits, le type des réactions est donc nettement différent, qu'il s'agisse des réactions précoces survenant dans les jours qui suivent

une seule injection, ou des réactions tardives évoluant après une série d'injections jusqu'au retour à l'état antérieur. Dans tous les cas, d'ailleurs, la polynucléose ou la mononucléose existe encore alors que la leucocytose globale est revenue à son chiffre initial.

4° L'introduction d'un colloïde dans la circulation donne lieu à des phénomènes plus complexes que l'injection d'une solution vraie. Nous avons constaté, dans tous les cas (*didyme, argent, iode-glycogène*), une phase de leucopénie initiale (choc hémoclasique), durant de 6 à 12 heures, avec polynucléose relative ; puis, au bout de 12 ou 24 heures apparaît la leucocytose. Là s'arrête l'action commune à tous les colloïdes. En effet, la forme de la leucocytose varie, dès lors, suivant le produit injecté : polynucléose avec l'argent, mononucléose avec le didyme et l'iode. La leucocytose définitive présente donc un type analogue à celui que l'on observe après l'injection de solution vraie d'un sel de la substance correspondant au colloïde employé (iodures, sels d'argent, sels de didyme). Donc, ici encore, le mode réactionnel est influencé par la nature du produit.

En ce qui concerne les modifications immédiates (en particulier la leucopénie) il semble bien établi qu'elles sont en rapport avec l'état physique — l'état colloïdal — du corps injecté et ne dépendent nullement de sa nature chimique. MM. Achard et Ramond constatant les analogies d'action de l'argent et du sélinium colloïdal, disent : « L'action sur l'organisme

des colloïdes métalliques différents semble dépendre davantage de leur état physique que de la nature du métal dont ils sont formés. » (*Arch. de Méd. expérim.* novembre 1912). Et M. Fiessinger étudiant l'action thérapeuthique des métaux colloïdaux écrit (*Journal des praticiens*, février 1916) : « C'est moins la substance que l'état physico-électrique sous lequel elle se présente qui opère l'influence leucolytique. »

Mais il est vraisemblable d'admettre que lorsque les phénomènes de choc se sont produits entre les colloïdes de l'économie et le colloïde étranger, celui-ci est dissous et n'agit plus dès lors que par la nature chimique de son principe actif pour déterminer la forme de la leucocytose : polynucléose pour l'argent, mononucléose pour le didyme et l'iode.

Les recherches de MM. Achard et Weil (*Soc. de Biol.*, janvier 1907) ont montré, il est vrai, qu'après une injection de collargol, le retour à la formule normale ne se fait qu'après une période de mononucléose ; mais cette mononucléose n'apparaît qu'au 10e jour suivant l'injection et n'est nullement comparable à celle qui se produit d'une manière précoce après injection d'iode ou de didyme colloïdal.

De même, MM. Ribadeau-Dumas et Debré (*Soc. de Biol.*, 4 et 25 juillet 1908), étudiant divers colloïdes d'argent, voient, après la polynucléose, un stade de mononucléose ; mais, il s'agit dans leurs expériences d'une mononucléose toute relative, puisque, au bout de 48 heures, le taux des polynucléaires, tout

en s'abaissant, reste encore supérieur et le taux des mononucléaires inférieur aux chiffres initiaux.

La différence entre les colloïdes d'argent d'une part, de didyme et d'iode d'autre part, demeure donc absolument nette.

Si l'on se reporte aux nombreux travaux déjà publiés, on remarquera que la réaction de beaucoup la plus fréquente après une injection intra veineuse, soit de solution, soit de colloïde, est polynucléaire. La mononucléose n'est déterminée que par un petit nombre de substances au premier rang desquelles il convient de placer l'iode et les iodures et les terres cériques (sels de didyme, didyme colloïdal) : elle est donc un mode assez particulier de réaction sanguine.

Il semble donc résulter de nos expériences que :

1° Les solutions vraies injectées dans les veines donnent d'emblée une leucocytose dont la forme varie avec la nature du produit employé.

2° Les colloïdes agissent d'abord en fonction de leur état physique en déterminant une leucopénie avec polynucléose relative, et ensuite, en fonction de leur nature chimique, la leucocytose affectant un type variable selon le colloïde utilisé : on peut supposer que c'est au moment où il se dissout que survient cette réaction secondaire qui est la plus durable.

L'étude de ces faits, qui montrent l'action propre des sels, métaux et métalloïdes sur les variations leucocytaires, semble de nature à mieux faire pénétrer

le mécanisme de certains effets thérapeutiques. Elle permet, en outre, de préciser la part qui revient, dans les réactions sanguines, à l'état physique du produit injecté et prouve que le rôle des divers colloïdes ne résulte pas seulement de l'état colloïdal, de la finesse plus ou moins grande des grains, mais aussi de leur nature chimique particulière.

Nous avons pu faire aussi quelques remarques d'un intérêt moins général et que nous ne ferons que signaler.

Comme plusieurs auteurs (Lortat-Jacob, Lépine) nous avons constaté, d'une façon générale, que des injections répétées augmentent plutôt le taux des polynucléaires, ou des mononucléaires suivant les cas, que le nombre total des globules blancs, mais que la réaction, bien que moins violente, se répète toujours dans la même forme après chaque injection.

Nous avons également trouvé une éosinophilie plus ou moins marquée à la période terminale de beaucoup de réactions.

Nous avons observé que dans les cas où se produit une polynucléose rapide et intense (après l'injection de glycogène ou d'électrargol par exemple) on trouve un nombre élevé de formes dites de transition, globules blancs volumineux à noyau incisé ou irrégulier dont le protoplasma ne présente que quelques granulations chromatophiles, ou même n'en présente aucune, et qu'on est embarrassé pour identifier, soit aux mononucléaires, soit aux polynucléaires.

Enfin, il nous a semblé que les réactions provoquées par un colloïde sont plus intenses mais moins durables que les modifications apportées par le même corps à l'état de sel dissous ; le retour à la formule normale se fait plus rapidement, après une série d'injections quotidiennes, quand il s'agit du colloïde.

Conclusions

I. — Les modifications de l'équilibre leucocytaire consécutives à l'introduction dans l'organisme de substances étrangères ne peuvent être considérées simplement comme le fait d'un mode réactionnel banal et uniforme.

II. — Ce mode réactionnel est sous la dépendance de deux facteurs :

1° *L'état physique* de la préparation injectée (solution vraie ou solution colloïdale), qui semble conditionner la réaction immédiate, le choc hémoclasique étant en rapport avec ce facteur ;

2° La *nature chimique* du corps injecté qui détermine l'allure, la forme d'ensemble de la réaction, polynucléose ou mononucléose (la polynucléose étant la forme le plus généralement observée).

Vu le Doyen,
ROGER.

Vu le Président,
Ch. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
APPEL.

Bibliographie

Achard et Loeper. — Les globules blancs dans quelques intoxications (*Soc. Biol.*, mars 1901).

Achard et Ramond. — Le sang et les organes hématopoiétiques du lapin après les injections intraveineuses de délénium colloïdal. (*Arch. de Méd. expérim.*, novembre 1912).

Achard et Weil. — Le sang et les organes hématopoiétiques du lapin après injection intraveineuse de collargol (*Soc. Biol.*, 19 janv. 1907).

Athanassin. — *Société de Biologie*, 21 mars 1896.

Aubertin. — De l'intoxication saturnine (*Arch. des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, février 1908).

Bezançon et Labbé. — Traité d'Hématologie.

Bloch (Louis). — Action de l'arsenic sur le sang (*Thèse Paris*, 1908).

Caussade et Joltrain. — Modifications apportées au sang par l'injection de métaux colloïdaux (*Bul. de la Soc. de Méd. des Hop. de Paris*, 28 février 1908).

Clerc et Loeper. — *Société de Biologie*, 26 juillet 1903.

Courmont. — *Soc. de Biol.*, 29 mai 1897, et *Soc. méd. des Hôp.* 26 juillet 1901. (L'équilibre leucocytaire.)

Doyon et Billet. — *Soc. Biol.*, 11 mars 1905.

Duhamel. — Action du sélénium colloïdal électrique sur la leucocytose (*Soc. Biol.*, 25 mai 1912).

Fiessinger (Noël). — Notions récentes sur les injections intra-

veineuses des métaux colloïdaux (*Journal des Praticiens*, février 1916).

Grenet (H.) et Drouin (H.). — Actions thérapeutiques des sels de Terres rares de la série du Cérium (*Gaz. des Hôp.*, 3 avril 1920).

Hallion et Méry. — *Soc. de Biol.*, décembre 1916.

Journal Médical Français. — Le leucocyte, juin 1920.

Joergensen. — *Soc. de Biol.*, 8 mai 1920.

Labbé et Lortat-Jacob. — Action de l'iode sur le sang (*Soc. de Biol.*, 28 mars 1903).

Lépine et Popoff. — *Société de Biologie*, 1907.

Lerrede et Lœper. — L'équilibre leucocytaire (*Pr. Méd.* 1899).

Laumonnier. — La colloïdothérapie, 1920.

Laire (Raoul de). — *Thèse Paris*, 1906.

Le Fèvre de Arric. — *Bull. de la Soc. Roy. des Sc. Nat. et Méd. de Bruxelles*, mai 1914.

Lœper et Crouzon. — *Société de Biologie*, 14 nov. 1903.

Lortat-Jacob. — L'iode et les moyens de défense de l'organisme (*Thèse Paris* 1903).

Manoukhine et Fiessinger. — Action des ferments métalliques sur les variations quantitatives des globules blancs, *Rev. de Méd.*, n° 7, 10 juillet 1912).

Martin-Sans et Sillmunkis. — *Soc. Biol.*, 29 mai 1920.

Maurel. — *Soc. Biol.*, 14 mars 1903.

Nolf. — Nature de l'hypoleucocytose propeptonique (*Arch. internat. de Physiol.*, 1904, p. 242).

Ribadeau-Dumas et Debré. — *Soc. de Biol.*, 4 juillet 1908 et 25 juillet 1908.

Richet (Charles). — *Soc. de Biol.*, 4 mai et 8 juin 1920.

Richter et Schaw. — *The Journ. of Pathol. and Bacter.*, mars 1902.

Robin A. — Les ferments métalliques, 1907.

Sabrazès. — *Gaz. hebdom. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 30 nov. 1902.

Stassano. — C. R. Acad. des sciences, 1899, p. 610.

Stassano et Billon. — *Soc. Biol.*, 8 février 1902 et 25 avril 1903.

Stodel. — Les colloïdes en biologie. Le mercure colloïdal (*Thèse Paris*, 1908.

Widal, Abrami, Brissaud. — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie (*Presse Méd.*, 3 avril 1920).

Wilkinson. — *Britisch. Med. Journal*, sept. 1896.